Über die Inhaltsstoffe der Rinde von Xanthoxylum Carolinianum

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
ZU FRANKFURT AM MAIN

vorgelegt von

Karl Schwengler
aus Wiesbaden

1938

Dissertationsdruckerei F. W. Kalbfleisch, Gelnhausen.

1. Gutachter: Professor Dr. Dieterle.

2. Gutachter: Professor Dr. Diemayr.

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 1938.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern.

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M. auf Anregung des Herrn Professor Dr. H. Dieterle ausgeführt.

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer sowohl für die Uebertragung der Arbeit als auch für die freundliche Unterstützung, die er mir in jeder Weise zuteil werden ließ, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Theoretischer Teil.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Inhaltsstoffen von Xanthoxylum Carolinianum, einer in Amerika heimischen Rutaceen-Art.

Die zu der Gattung Xanthoxylum gehörenden Pflanzen sind Holzgewächse, mit durchscheinend punktierten, gefiederten, selten einfachen oder dreizähligen Blättern, mit kleinen, zweihäusigen Blüten. Sie enthalten Oeldrüsen in der Rinde, vielfach charakteristische ätherische Oele, Alkaloide und Glykoside, Bestandteile, die bei den meisten Rinden dieser Gattung schon häufig eingehenderen chemischen Untersuchungen unterzogen worden sind.

Xanthoxylum Carolinianum (Syn. Fagara caroliniana Lam. Xanthoxylum clava Herculis Lin.) ist heimisch im südlichen Nordamerika, an den trockenen Plätzen der Küste von Florida bis Carolina. Die Rinde besitzt einen eigentümlichen aromatischen Geruch und fühlt sich fettig an; sie fand arzneiliche Verwendung als Volksmittel gegen alle möglichen Arten von Krankheiten, wie Kolik, Epilepsie, Rheuma, Tetanus, Syphilis, Gonorrhoe und wurde auch vielfach zur Verfälschung der wertvolleren Geoffroya-Rinde verwendet.

Infolge dieser vielfachen arzneilichen Verwendung wurde die Rinde schon sehr früh zum Gegenstand chemischer Untersuchungen gewählt. Colton[1]), der als erster diese Arbeit in Angriff nahm, extrahierte die Rinde mit Petroläther und konnte so einen kristallinen Körper erhalten, den er für den wirksamen Bestandteil der Droge hielt, und den er Xanthoxylin nannte. Schon 1829 veröffentlichte E. Staple[2]) eine Arbeit über Xanthoxylum fraxineum Wild, eine mehr im Norden Amerikas vorkommende Xanthoxylum-Art, aus der er ebenfalls eine kristalline Substanz iso-

[1]) Colton, Americ. Journ. of Pharmacie (1880) 191.
[2]) E. Staple, American Journal of Pharmacie 1880.

lieren konnte. Colton hielt seinen Inhaltsstoff mit dem von Staple aus Xanthoxylum fraxineum erhaltenen Körper für identisch. Diese Annahme war jedoch falsch; der Irrtum der Identität beider Körper blieb aber vorläufig bestehen, da nur die Rinde von Xanthoxylum fraxineum Gegenstand der nächsten Arbeiten war.

Bearbeiter dieser Droge waren O. Witte[3]), Lloyd[4]) und Moffit[5]), von denen Witte ausdrücklich erklärte, daß sein aus Xanthoxylum fraxineum isolierter Stoff identisch sei mit dem, den Colton aus Xanthoxylum Carolinianum isolierte.

Eberhardt[6]), der als erster beide Rinden zugleich untersuchte, klärte diesen Irrtum auf und beschreibt die verschiedenen Eigenschaften der beiden Pflanzeninhaltsstoffe. Ueber die Eigenschaften des aus Xanthoxylum Carolinianum isolierten Xanthoxylins sagt dieser Autor folgendes:

> Es stellt weiße, seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 119° dar. Auf Grund der Elementaranalysen werden die Formeln $C_{20}H_{19}O_6$ oder $C_{30}H_{28}O_9$ aufgestellt. Der Körper ist leicht löslich in Aether, Chloroform und heißem Alkohol und Petroläther, in kaltem jedoch schwerer.

Die Reaktionen sind:

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich Xanthoxylin mit roter Farbe, in konzentrierter Salpetersäure mit gelber Farbe, die allmählich in rot übergeht, beim Hinzufügen von Wasser entsteht ein gelblicher Niederschlag. Mit Eisenchlorid erfolgt keine Reaktion, auch wird alkalische Kupferlösung nicht reduziert. Beim Verbrennen entwickelt sich ein schwach an Cumarin erinnernder Geruch.

Die Arbeiten wurden später wieder von Gordin[7]) aufgenommen. Er weist zunächst darauf hin, daß der Name Xanthoxylin für drei Pflanzeninhaltsstoffe Verwendung fand. Um Ver-

---

[3]) O. Witte, Archiv der Pharmacie 1878, 283.
[4]) Lloyd, American Journal of Pharmacie 1890, 229.
[5]) Moffit, American Journal of Pharmacie 1886, 417.
[6]) Eberhardt, American Journal of Pharmacie (1890) 231.
[7]) Gordin, Journ. Americ. Chemical. Society (1906) 1649.

wechslungen zu vermeiden, machte er den Vorschlag, den von Stenhouse[8]) aus Xanthoxylum piperitum erhaltenen Körper Xanthoxylin, den von Staple aus Xanthoxylum fraxineum erhaltenen Körper Xanthoxylin N, und den von Colton aus Xanthoxylum Carolinianum erhaltenen Körper Xanthoxylin S zu nennen. Die Zusätze S und N sollten darauf hinweisen, daß Xanthoxylum fraxineum im nördlichen und Xanthoxylum Carolinianum im südlichen Nordamerika verbreitet sind.

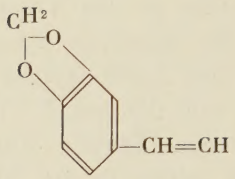
Gordin verfiel wieder dem Irrtum, daß Xanthoxylin S in naher Beziehung zu Xanthoxylin N steht. Er fand für Xanthoxylin S den Schmelzpunkt 119—120°, und hielt es für das nächst niedrigere Homologe des Xanthoxylins N; da es CH_2 weniger und keine Methoxylgruppe enthält, glaubt er, es sei ein Alkohol oder ein Phenol, dessen Methyläther das Xanthoxylin N sei. Er stellt die Formel $C_{14}H_{11}(OH)O_3$ auf, zog aber auch die Formel $C_{21}H_{18}O_6$ in Erwägung, da die Werte seiner Molekulargewichtsbestimmungen sehr schlecht auf $C_{14}H_{12}O_4$ stimmten.

Keiner dieser Autoren befaßt sich wirklich genauer mit der Konstitutionsaufklärung des Xanthoxylin S; es werden nur Vermutungen ausgesprochen, die experimentell unbegründet sind. Erst H. Dieterle und K. Haubold[9]), die nach langer Zeit diese Arbeit aufnahmen, beschrieben die Rinde und ihre Inhaltsstoffe genauer. Der erste Teil der Arbeit gilt der Untersuchung des Oeles und der Fettsäuren. Bei Xanthoxylin S kamen sie zu folgenden Ergebnissen:

Auf Grund der Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmungen halten sie die Formel $C_{21}H_{20}O_6$ für die wahrscheinlichste. Bei der Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure erhalten sie 4,5-dinitromethylenbrenzkatechin, bei der Reaktion mit Brom ein Dibromprodukt, und die Funktion der sechs Sauerstoffatome wird dahin aufgeklärt, daß sie als drei Dioxymethylengruppen im Molekül verankert sind. Auf Grund der Ergebnisse der Untersuchung über Xanthoxylin S lösen sie die Formel folgendermaßen auf:

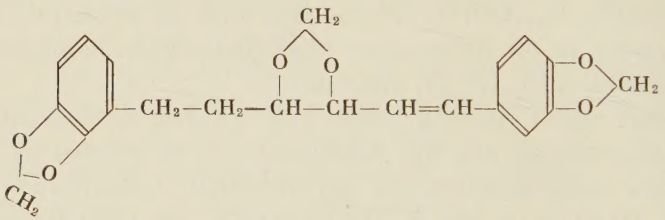
---

[8]) Stenhouse, Annalen 89, 257; 104, 236.
[9]) H. Dieterle u. K. Haubold, Arch. d. Pharm. (1931) 384.



$C_{10}H_{10}(OCH_2)_2$

M. Blättner[10]) isolierte aus Xanthoxylum Ochroxylum (Syn. Busaga Blanka), einer in Mittelamerika heimischen Xanthoxylum-Art, denselben Inhaltsstoff Xanthoxylin S. Nur M. Leprince[11]) hatte sich bisher mit den Inhaltsstoffen dieser Pflanze beschäftigt, er isolierte neben anderen einen gut kristallisierenden Körper, den er Xanthoxylin *α* nannte und der identisch mit Xanthoxylin S ist. M. Blättner nahm ebenfalls $C_{21}H_{20}O_6$ als wahrscheinlichst an und stellte eine vorläufige Formel zur Diskussion:



Als Ausgangsmaterial für die vorliegende Arbeit diente ein Benzolextrakt*) der Rinde von Xanthoxylum Carolinianum, aus dem die Alkaloide entfernt waren. Am einfachsten ließ sich aus diesem Benzolextrakt durch Einengen im Vakuum ein Körper isolieren, der schön kristallin ausfiel und durch Absaugen erhalten wurde. Weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus Alkohol und Ligroin ergab einen Körper vom Schmelzpunkt 121°, der schon von anderen Autoren isoliert und als Xanthoxylin S bezeichnet wurde.

Das aus dem Benzolextrakt erhaltene Xanthoxylin S stellt weiße, lange, seidenglänzende Nadeln dar, ohne Geruch und Ge-

---

[10]) Diss. M. Blättner, Ffm. 1932.

[11]) M. Leprince, Bull. Sciences Pharm. 18.337/375.

*) Der Firma E. Merck, Darmstadt, die in liebenswürdiger Weise die Extraction ausführte, sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

schmack. Seine Eigenschaften, Löslichkeit und Farbreaktionen stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

Bei der Elementaranalyse wurden Werte erhalten, die am besten auf die chemische Bruttoformel $C_{20}H_{18}O_6$ stimmen. Dies steht im Gegensatz zu den Analysenergebnissen der früher schon angeführten Autoren, die die Formel

1) Eberhard (l. c.)
   $C_{20}H_{19}O_6$ oder $C_{30}H_{28}O_9$
2) Gordin (l. c.)
   $C_{14}H_{12}O_4$ oder $C_{21}H_{18}O_6$
3) H. Dieterle u. Haubold (l. c.)
   $C_{21}H_{20}O_6$
4) M. Blättner (l. c.)
   $C_{21}H_{20}O_6$

gefunden haben.

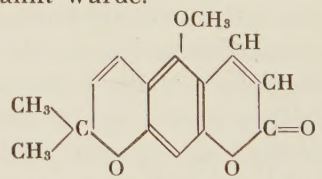
Diese Autoren scheinen den Körper nicht in reiner Form gehabt zu haben, was auch aus der Bestimmung der spezifischen Drehung hervorgeht. Die am vorteilhaftesten aus Ligroin umkristallisierte Verbindung zeigt die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{25} = -122^0$, während H. Dieterle und K. Haubold (l. c.), die einzigen Bearbeiter, die noch die optische Aktivität in ihrer Arbeit angeben, die spezifische Drehung mit $[\alpha]_D^{20} = -115^0\ 48'$ bestimmten.

Die ersten Versuche gingen darauf hinaus, Näheres über die Funktion der zahlreichen Sauerstoffatome im Xanthoxylin S zu erfahren. Eine durchgeführte Methoxylgruppenbestimmung verlief ebenso wie bei H. Dieterle und K. Haubold (l. c.) negativ; auch durch eine Bestimmung nach Zerewitinoff-Tschugaeff ließ sich kein aktiver Wasserstoff feststellen. Carbonylgruppen waren mit den üblichen Reagenzien auch nicht nachzuweisen. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß die vorhandenen sechs Sauerstoffatome ätherartig gebunden sind.

Es lag also die Vermutung nahe, daß Dioxymethylengruppen im Molekül vorhanden sind; schon H. Dieterle und K. Haubold (l. c.) haben diese qualitativ festgestellt. Bei einer quan-

titativen Dioxymethylengruppenbestimmung nach Clowes und Tollens[12]) erhielten sie Werte, die zur Annahme von drei Dioxymethylengruppen berechtigten. Eine nochmalige Durchführung der Bestimmung ließ erkennen, daß diese Methode auf diesen Körper nicht angewandt werden kann, da der Körper und seine Spaltprodukte in der angewandten Phloroglucin-Schwefelsäure unlöslich sind. Mehrere durchgeführte Bestimmungen gaben keine einheitlichen und viel zu hohe Werte, weil das Phloroglucid immer mit gespaltenem und unverändertem Xanthoxylin S verunreinigt war.

Aus diesen Versuchen ging hervor, daß dem Xanthoxylin S die chemische Formel $C_{20}H_{18}O_6$ zukommt, es keine Methoxylgruppen, keine Carbonylgruppen und keine funktionellen Gruppen mit aktivem Wasserstoff, aber Dioxymethylengruppen besitzt, deren Anzahl sich nicht ohne weiteres feststellen läßt. Bei früheren Autoren wurde die experimentell unbegründete Vermutung ausgesprochen, daß Xanthoxylin S ein Cumarinderivat sei. Diese Annahme konnte aber experimentell widerlegt werden. Xanthoxylin S ist selbst beim Kochen gegen alkoholische Kalilauge beständig, sodaß weder ein Lakton noch ein Ester vorliegen kann. Aus dieser Feststellung geht hervor, daß Xanthoxylin S kein phenolisches Cumarinderivat sein kann, dessen Methyläther das Xanthoxylin N[13]) sein soll, das als kondensiertes Chromon-Cumarinderivat erkannt wurde.



Um einen ungesättigten Charakter festzustellen, wurden die üblichen Reaktionen zum Nachweis von aliphatischen Doppelbindungen durchgeführt. Mit Tetranitromethan ergab es keine

[12]) K. Weber u. B. Tollens, Annalen 299, 316.

[13]) S. Robertson u. T. S. Subramaniam: Journ. chem. Soc. London, 1937, 286; J. C. Bell u. A. Robertson: Journ. chem. Soc. London, 1936, 1828.
H. Dieterle u. E. Kruta: Arch. d. Pharm. 275,45.

Gelbfärbung, die Acetonlösung war gegen Kaliumpermanganat beständig, Brom wurde von der Eisessiglösung nicht entfärbt, ebenso konnte durch Phtalmonopersäure kein Sauerstoff angelagert werden. H. Dieterle und K. Haubold (l. c.) haben ein Dibromprodukt erhalten, welches aber wahrscheinlich kein Additions-, sondern ein Substitutionsprodukt gewesen ist. Katalytische Hydrierungen in Essigester und Alkohol mit Palladium oder Platin als Katalysator verliefen in jedem Falle negativ.

Um die Funktion der Sauerstoffatome zu ermitteln, wurden Versuche unternommen, die Dioxymethylengruppen zu verseifen, um durch anschließende Methylierung oder Acetylierung des Phenols und folgende Analyse die Anzahl der verseiften Hydroxylgruppen festzustellen. Zur Verseifung wurden mehrere Methoden angewandt, die alle zu keiner quantitativen Abspaltung der Dioxymethylengruppen führten.

Zu dieser Spaltung wurde Xanthoxylin S mit methylalkoholischer Kalilauge im Einschlußrohr unter den verschiedensten Bedingungen erhitzt; immer wurde entweder unverändertes Xanthoxylin S gefaßt oder das ursprünglich erhaltene Phenol durch Sekundärreaktionen vollkommen zerstört. Auch eine Verseifung mit Aluminiumchlorid in Dichloräthylen lieferte kein einheitliches Produkt.

Aus den Ergebnissen von H. Dieterle und K. Haubold (l. c.), die bei der Oxydation mit rauchender Salpetersäure Dinitromethylenbrenzkatechin erhalten haben, geht eindeutig hervor, daß zum mindesten eine Dioxymethylengruppe an einem aromatischen Ring haftend im Xanthoxylin S vorhanden sein muß. Ebenso beweist M. Blättner (l. c.) durch das Auftreten von Piperonal bei der Oxydation mittels Ozon und der trockenen Destillation das Vorhandensein eines in 4-Stellung substituierten Dioxymethylenbrenzkatechinrestes. Es ist auf Grund der Bruttoformel nicht ausgeschlossen, daß nicht ein, sondern zwei Dioxymethylenbrenzkatechinreste im Molekül vorliegen. Um diese Vermutung zu stützen, wurde versucht, das Xanthoxylin S oxydativ abzubauen und die dabei erwartete Piperonylsäure quantitativ zu bestimmen. Schon früher wurde versucht, durch Oxydation Ein-

blick in den Feinbau des Xanthoxylin S zu bekommen. Es traten aber immer keine oder zu tiefgreifende Eingriffe ein. Nach einer negativ verlaufenen Oxydation mit Kaliumpermanganat gelang es, durch Chromsäure-Eisessig nach Vorversuchen mit Jsosafrol, bei denen die günstigsten Bedingungen ermittelt wurden, Piperonylsäure zu erhalten. Die Ausbeutezahlen betrugen auf einen Dioxymethylenbrenzkatechinrest berechnet 24,5%, auf zwei 12,63%. Aus dieser Oxydation kann man also nicht ersehen, daß wirklich zwei derartige Reste im Molekül vorhanden sind.

Dennoch gelang es, das Vorhandensein von zwei Dioxymethylengruppen bezw. zwei Dioxymethylenbrenzkatechinresten auf einem anderen Wege nachzuweisen. Nitrierte man das Xanthoxylin S nach Boeseken[14]) in Eisessig mit einer Mischung von konzentrierter Salpetersäure und Eisessig, so wurde ein Nitrierungsprodukt erhalten, das zwei Nitrogruppen enthält. Gleichzeitig wurde das Molekül gespalten, und man bekommt so 4-nitromethylenbrenzkatechin. Aus den Ausbeutezahlen dieser beiden Verbindungen — über 60% Dinitroderivat auf Xanthoxylin S berechnet und über 50% 4-nitro-1.2-methylendioxy-benzol auf den Rest von Xanthoxylin S berechnet — läßt sich der Schluß ziehen, daß zwei Dioxymethylenbrenzkatechinreste im Xanthoxylin S vorhanden sind. Auf eine zweite Bestimmung der Dioxymethylengruppen wird später eingegangen werden.

Bei den Versuchen, einen ungesättigten Charakter im Xanthoxylin S festzustellen, wurde bei den zahlreichen Hydrierungen in einem Falle die Feststellung gemacht, daß in Eisessig-Lösung und mit Palladium-Tierkohle als Katalysator eine Wasserstoff-Aufnahme stattfand, entsprechend vier Atomen Wasserstoff. Da in anderen Lösungsmitteln und bei Anwesenheit anderer Katalysatoren kein Wasserstoff aufgenommen wurde, wie schon früher erwähnt, so konnte nicht angenommen werden, daß an eine ungesättigte Bindung Wasserstoff angelagert wurde. Bei der Untersuchung des Reaktionsproduktes wurde nachgewiesen, daß dieses seine optische Aktivität vollkommen verloren hatte, daß gleich-

[14]) Boeseken und W. Cohen, Biochemische Zeitschr., 201, S. 454.

zeitig bei der Zerewitinoff-Tschugaeff-Bestimmung Werte gefunden wurden, die auf das Vorhandensein von zwei aktiven Wasserstoff-Atomen mit Bestimmtheit schließen lassen. Bei der katalytischen Hydrierung des Xanthoxylin S in Eisessig mit Palladium-Tierkohle wurden also zwei ätherartige Sauerstoff-Atome gesprengt; in dem Hydrierungsprodukt liegen die beiden Sauerstoff-Atome in alkoholischen Hydroxylgruppen vor, denn sie ließen sich acetylieren und benzoylieren. Das Acetyl-, Benzoyl- und m-Nitrobenzoylprodukt ließ sich ebensowenig, wie das Ausgangsmaterial, in einer kristallinen Form isolieren.

Dies hat seinen Grund wahrscheinlich darin, daß bei der Aufsprengung eines unsymmetrischen Aethers die Hydroxylgruppe an zwei verschiedenen Stellen haften kann. Bei der Aufspaltung des Xanthoxylin S war es im ungünstigsten Falle also möglich, daß vier konstitutionell verschiedene Körper entstanden. Diese erschwerten natürlich sehr die Kristallisation und Reinigung jedes dieser Isomeren. Daß wirklich Diacylprodukte vorlagen, wurde aus der Verseifung und Titration der abgespaltenen Säuren analytisch bewiesen.

Der Dinitrokörper, der das Xanthoxylin S-Molekül ungespalten enthält, ließ sich in Eisessig mit Palladium-Tierkohle als Katalysator zum Diamino-Alkohol reduzieren. Das Amin konnte leicht auf Grund seiner guten Löslichkeit in verdünnter Schwefelsäure der Dioxymethylengruppen-Bestimmung nach C l o w e s und T o l l e n s (l. c.) unterworfen werden. Bei diesem Xanthoxylin S-Derivat wurden Analysenresultate erhalten, die das Vorhandensein von zwei Dioxymethylengruppen bewiesen.

Nach dem bisher Erwähnten steht also fest, daß im Xanthoxylin S zwei Dioxymethylenbrenzkatechinreste vorhanden sind, die durch ein hydriertes Mittelstück $C_6H_8O_2$, das zwei ätherartige Sauerstoff-Atome enthält, verbunden sind.

Beim Studium der Literatur wurden zahlreiche ähnlich gebaute Körper aufgefunden. Diese scheinen einen wichtigen genetischen Zusammenhang mit Lignin zu besitzen und der Diarylbutangruppe anzugehören.

Hierher gehören:

Sesamin[15])
Eudesmin[16])
Pinoresinol[17]) u. a.

In jüngster Zeit erschien eine Arbeit von Huang-Minlon[18]) über einen neutralen Inhaltsstoff von chinesischem Asarum „Hsi-Hsin". Schon T. Q. Chou und T. H. Chu[19]) haben denselben Körper aus dem chinesischen Asarum isoliert, ihm aber nur die halbe Summenformel $C_{10}H_9O_3$ zugeteilt. T. Taku, N. Kutani und J. Takahashi[20]) haben denselben Inhaltsstoff aus dem koreanischen Asarum Siboldi Miquel var. seoulensis Nakai isoliert und ihn l-Asarinin genannt. Beim Vergleich des Xanthoxylin S mit l-Asarinin fiel es auf, daß die beiden Körper die gleiche chemische Zusammensetzung und die gleichen physikalischen Konstanten, Schmelzpunkt und Drehung, haben. Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Huang-Minlon (l. c.) war es mir möglich, die beiden Substanzen experimentell zu vergleichen. Der Mischschmelzpunkt von Xanthoxylin S und l-Asarinin und der Mischschmelzpunkt, der aus beiden Körpern hergestellten Dinitroderivate ergaben keine Depression. Xanthoxylin S ist also identisch mit l-Asarinin. Der Name l-Asarinin ist somit in der Literatur zu streichen, da dieser Körper schon viel früher aus den Xanthoxylumarten als aus den Asarum-Arten isoliert wor-

---

15) Boeseken u. W. Cohen, Biochem. Zeitschr. 201, 454; S. Bertram, J. v. d. Stein, Biochem. Ztschr. 197,1 und H. Watermann.

16) R. Robinson u. H. Schmith, Journ. Proc. Roy. Soc. New-South-Wales (1914) 84,448.

17) Erdmann, Annalen 516,166;
„ Svensk. kem. Tidskr. 46,211 (C. C. 1935 I 55),
„ Svensk. kem. Tidskr. 48,236 (C. C. 1937, 1896, 230) und
„ Svensk. kem. Tidskr. 48,250 (C. C. 1937).

18) Huang-Minlon, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 70,951.

19) T. Q. Chou und J. H. Chu, Chin. Journ. Physiol. 9,261.

20) T. Taku, N. Kutani und J. Takahashi, Journ. pharm. Soc. Jap. 56,80 (C. C. 1936, II 2925).

den ist. In den weiteren Ausführungen wird nur noch der Name Xanthoxylin S verwendet werden.

Nach den bisher hier mitgeteilten Versuchen, die Konstitution des Xanthoxylin S zu klären, steht also fest, daß Xanthoxylin S zwei Dioxymethylengruppen enthält, die an einem Brenzkatechinrest veräthert sind. Ueber das diese beiden Reste verbindende Mittelstück $C_6H_8O_2$ konnte mit Ausnahme, daß bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Palladium-Tierkohle als Katalysator die darin enthaltenen beiden Aether-Sauerstoff-Atome unter Bildung von zwei alkoholischen Hydroxylgruppen aufgesprengt wurden, bis jetzt nichts näheres ausgesagt werden.

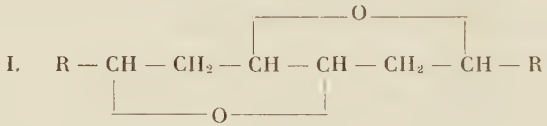
Dieses Mittelstück der wahrscheinlich gleichen chemischen Konstitution scheint in einigen Naturkörpern wie Sesamin, Pinoresinol und Eudesmin auch vorzuliegen. Da dieses Teilstück der Träger der optischen Aktivität aller erwähnter Körper ist, so läßt sich aus den verschiedenen stereoisomeren Konfigurationen teilweise die Verschiedenheit der physikalischen Konstanten bei gleicher chemischer Konstitution erklären. Hier läßt sich besonders das Xanthoxylin S mit dem d-Sesamin vergleichen. Bei beiden muß man annehmen, daß sie im Hinblick auf das mittlere Baustück im Molekül sicher in enger Beziehung zueinander stehen. Zu dieser Annahme berechtigt die Isomerisierung des d-Sesamins zu Xanthoxylin S und die des Xanthoxylin S zu l-Sesamin. Xanthoxylin S, das eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{23} = -122^0$ besitzt, läßt sich durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure in l-Sesamin von der Drehung $-68{,}9^0$ überführen; das natürliche d-Sesamin, das die spezifische Drehung $+68^0$ 47' hat, läßt sich auf demselben Wege in Xanthoxylin S von der Drehung $+121^0$ überführen. Aus diesen beiden Feststellungen erkennt man, daß das natürliche Sesamin und Xanthoxylin S die gleiche Konstitution bei verschiedener stereoisomerer Konfiguration besitzt.

Das Pinoresinol und das Eudesmin besitzen wahrscheinlich dasselbe Mittelstück, leiten sich jedoch nicht vom Safrol, sondern vom Eugenol bezw. Eugenolmethyläther ab. Der Konstitutionsaufklärung dieses Mittelstückes stellen sich große Schwierigkeiten in den Weg; noch keinem der Bearbeiter dieser Körperklasse ist

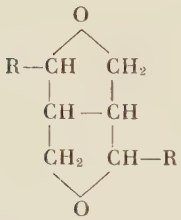
es bisher gelungen, dieses durch Oxydation oder andere Abbaureaktionen zu fassen, ebenso gelang es den früheren Bearbeitern nicht, die ätherartigen Bindungen des Molekülteilkomplexes aufzuspalten. Wie schon im Laufe der Ausführungen bereits erwähnt, gelang es, durch katalytische Hydrierung unter den früher erwähnten Bedingungen die Aethersauerstoffe zu sprengen und einen Dialkohol zu erhalten; dieser zeigte keine optische Aktivität mehr und ließ sich auch nicht kristallin isolieren. Dies hat seinen Grund darin, daß die Aufspaltung nach verschiedenen Richtungen eingetreten sein kann. Aus diesen Ergebnissen eine Folgerung auf die Konstitution des Mittelstückes zu ziehen, ist nicht möglich.

Die früheren Autoren H. Erdmann (l. c.), Boeseken (l. c.) und Mitarbeiter und T. Kaku und Mitarbeiter (l. c.) haben für diese Körper drei Formeln vorgeschlagen.

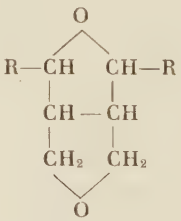
I.



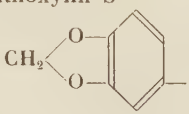
II.



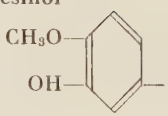
III.



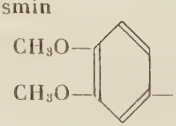
R für Xanthoxylin S



R für Pinoresinol

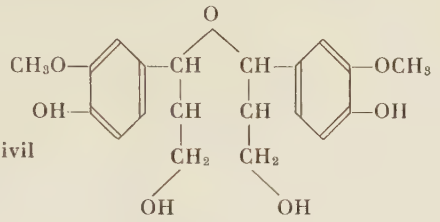


R für Eudesmin

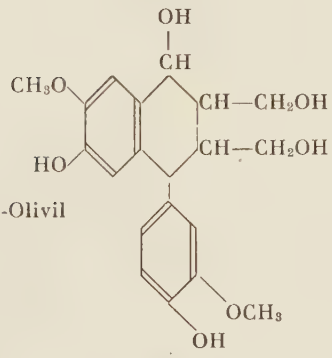


Boeseken und Mitarbeiter (l. c.) stellten die Formel I für das Sesamin als wahrscheinlich auf. Erdmann (l. c.) lehnt die Formel I ab und zieht II und III dieser vor, hält aber die Formel II für die wahrscheinlichste. Kaku und Mitarbeiter (l. c.) entscheiden sich beim Xanthoxylin nicht näher für die Formeln I und II. Die Gründe, die für die Annahme oder Zurückweisung dieser Konstitutionsformel berechtigen, sind folgende:

Die bis jetzt bekannten phenolischen Resinole, z. B. Olivil[21]), Cubebin[22]), Lariciresinol[23]), Hinokinin[24]) u. a.



IV Olivil



V Iso-Olivil

21) B. L. Vanzetti, Monatshefte Chem. 52,163,
„ „ C. C. 1934 II,1313
„ „ u. P. Dreifuß, Gazz. Chimic. Ital. 64,381; P. Dreyfuß, Gazz. chimic. Ital. 66,96.

22) E. Mameli, C. C. 1908 I 385; C. C. 1909 II 455; C. C. 1913 I 618; Gazz. chimic. Ital. 39,494; 42,546; 51,353; 65,877.

23) M. Bamberger u. Mitarbeiter, Monatsh. Chem. 18,500; 20,647; 21,564; 24,209; 38,470.

24) J. Yoshiki u. T. Schigura, Journ. pharm. Soc. Japan 53,11; C. C. 1933 I 3202; L. H. Brigge, Journ. Americ. chem. Soc. 57,1383.

leiten sich von dem Diarylbutan ab; es ist also wahrscheinlich, daß auch diese unbekannten Vertreter dieser Körperklasse demselben Typus entsprechen. Auf Grund dieses biologischen Argumentes lehnt Erdmann (l. c.) die Formel I, die Boeseken und Mitarbeiter aufgestellt haben, ab. Die Autoren nehmen ein kondensiertes, hydriertes Difuranskelett an und lehnen andere Ringsysteme, z. B. drei-vier-sechs- und siebengliederige ab. Für dieses Argument spricht die große Stabilität der Fünferringe und damit für diese Körperklasse. Daß die Sauerstoffbrücke an dem dem Phenylrest benachbarten Kohlenstoffatom angegliedert ist, beweist die glatte Bildung der entsprechenden 4-nitro-Derivate bei der Einwirkung von Salpetersäure auf diese Körper.

Erdmann lehnt die Formel III zugunsten der Formel II ab, weil es ihm nicht gelang, z. B. das Pinoresinol durch Erhitzen mit verdünnten organischen Säuren in ein Phenyl-Naphthalin-Derivat überzuführen. Diese Reaktion geht beim Olivil IV unter Bildung des Iso-Olivils V, eines Phenyl-Naphthalin-Derivates, äußerst glatt vonstatten.

Huang-Minlon (l. c.) bemerkt in seiner Arbeit ganz richtig, daß es Vanzetti (l. c.) beim acetylierten bzw. alkylierten Olivil ebenfalls sehr schwierig oder unmöglich war, diese Derivate in die entsprechenden Iso-Olivil-Derivate überzuführen. Die Cyclisierung zu Phenyl-Naphthalin-Derivaten wird sicherlich durch die Anwesenheit aktivierender Gruppen begünstigt, die bei einem Asarinin der Formel II oder der Formel III nicht vorhanden sind, sodaß es auch, wenn eine der Formeln richtig ist, nicht gelingt, den Ringschluß durchzuführen.

Die Konstitutionsaufklärung des Mittelstückes $C_6H_8O_2$ war nun das Ziel der weiteren Arbeiten. Oxydationsmethoden schienen am meisten geeignet, diesem Ziele näher zu kommen. Es mußten solche gewählt werden, die das Mittelstück nicht angreifen und Dioxymethylenbrenzkatechinreste, bis auf eine Carboxylgruppe aufoxydieren. Bei der Oxydation des Xanthoxylin S müßte so, wenn die Formeln II oder III der Wirklichkeit entsprechen, eine hydrierte Difurandicarbonsäure entstehen. Wählt man das durch

die Hydrierung aufgesprengte Xanthoxylin S zum Ausgangsmaterial der Oxydation, so müßte man, wenn das aufgespaltene Mittelstück unverändert erhalten bliebe, eine aliphatische Dicarbonsäure mit zwei alkoholischen Hydroxylgruppen erhalten. Da es sehr schwierig schien, eine geeignete Oxydationsmethode zu finden, die der letzteren aufgestellten Forderung entspräche, so ist der zuerst skizzierte Weg der Oxydation des unveränderten Xanthoxylin S der geeignetste. Da die beiden unveränderten Dioxymethylenbrenzkatechinreste auch sehr beständig gegen derartige Einflüsse sind, müssen zuerst Veränderungen an diesen vorgenommen werden, um sie für die Oxydation leichter angreifbar zu machen. Da bekanntlich Oxydationen leicht an phenolischen Hydroxylgruppen in alkalischer Lösung angreifen, muß man in das Xanthoxylin S an beide Dioxymethylenbrenzkatechinreste je eine Hydroxylgruppe einführen. Dies geschieht derart, daß das schon früher dargestellte und erwähnte Dinitro-Xanthoxylin S zum Diamin reduziert, diazotiert und zum Phenol verkocht wird. Das so erhaltene Dioxy-Xanthoxylin S wird der Oxydation unterworfen.

Ein anderer, weit einfacherer Weg konnte nicht beschritten werden, da das Ausgangsmaterial Pinoresinol nicht zugänglich war. Pinoresinol ist wahrscheinlich genau wie das Xanthoxylin S gebaut, nur enthält es statt der beiden Dioxymethylenbrenzkatechinreste zwei Guajakolreste. Die Konstitutionsgleichheit von Xanthoxylin S und Pinoresinol könnte man leicht dadurch aufklären, daß man das Pinoresinol an der Methoxylgruppe verseift und anschließend methyleniert; es müßte so d-Sesamin entstehen. Da, wie eben erwähnt, das Pinoresinol schon von Natur aus zwei phenolische Hydroxylgruppen enthält, so muß man bei diesem Ausgangsmaterial nicht die umständlichen und verlustreichen Operationen zur Einführung zweier Oxygruppen vornehmen, um es oxydationsempfindlich zu machen. Es wäre auch theoretisch möglich gewesen, durch Verseifung der Dioxymethylengruppen des Xanthoxylin S einen hydroxylhaltigen Körper zu erhalten; es war aber, wie schon früher erwähnt, unmöglich, diese Verseifung ohne tiefgreifende Zersetzungen vorzunehmen. Daher wurde der

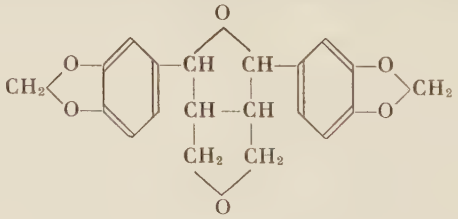
schon erwähnte Weg über das Dinitro-Xanthoxylin S, Diamino- und Dioxy-Xanthoxylin S gewählt.

Versuche mit der geringen noch zur Verfügung stehenden Substanzmenge ergaben eine Säure vom Schmelzpunkt 187°. Eine durchgeführte Elementaranalyse ergab keine Werte, die auf die erwartete Difurandicarbonsäure stimmten, die Molekulargewichtsbestimmung jedoch ergab Resultate, die zur Annahme dieser Säure berechtigten. Die sehr geringe Ausbeute dieser Versuchsreihe ließ nach nochmaligem Umlösen keine weitere Verbrennung zu.

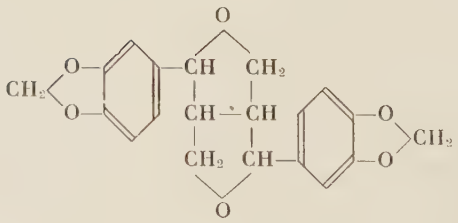
Zusammenfassung.

Dem neutralen Hauptinhaltsstoff von Xanthoxylum Caroliniianum, Xanthoxylin S, kommt die chemische Bruttoformel $C_{20}H_{18}O_6$ zu. Er enthält keine funktionellen Gruppen, die sechs Sauerstoffatome sind ätherartig gebunden; vier Sauerstoffatome sind in zwei Dioxymethylenbrenzkatechinresten verankert, die durch ein hydriertes Mittelstück $C_6H_8O_2$ verbunden sind, das zwei ätherartige Sauerstoffatome enthält. Diese beiden Aethersauerstoffe lassen sich durch katalytische Hydrierung in Eisessig bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle zum Alkohol aufspalten.

Auf Grund meiner Versuchsergebnisse schließe ich mich den beiden von H. Erdmann vorgeschlagenen Formeln an.



oder:



Der Körper ist mit dem von T. K a k u und Mitarbeiter (l. c.) aus dem koreanischen Asarum Siboldi Miquel var. seoulensis Nakai isolierten, und dem von T. Q. C h o u und T. H. C h u aus chinesischem Asarum „Hsi-Hsin" isolierten l-Asarinin identisch.

Neben dem aus dem Benzolextrakt von Xanthoxylum Carolinianum am leichtesten isolierten Xanthoxylin S wurden auch noch andere wohldefinierte Inhaltsstoffe gefunden. Da das Xanthoxylum fraxineum Wild und überhaupt die Xanthoxylum-Arten kondensierte Cumarine enthalten, wurde auch der Extrakt von Xanthoxylum Carolinianum auf Anwesenheit von Cumarinen untersucht. Auffällig war es, daß beim Versetzen des Benzolextraktes mit methylalkoholischer Kalilauge eine Gelbfärbung eintrat, die auf das Vorhandensein eines Cumarines schließen ließ. Dabei wurde der Benzolextrakt zwecks Isolierung von Cumarinen wie folgt aufgearbeitet.

Der durch längeres Stehen mit methylalkoholischer Kalilauge verseifte ölige Extrakt wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. In den Aether mußten alle neutralen Körper aufgenommen werden. Nach Entfernen des Aethers blieb ein Oel zurück, aus dem sich beim längeren Stehen Kristalle abschieden, die durch Absaugen vom Oele getrennt wurden. Durch Umlösen aus Alkohol und Aceton wurde eine Substanz vom Schmelzpunkt 141° erhalten. Dieser Körper ist das schon von H. D i e t e r l e und K. H a u b o l d isolierte Sterin $C_{27}H_{46}O$, das sie als identisch mit dem von A. W i n d a u s aus Rüböl isolierten Phytosterin fanden.

Die von den Neutralkörpern durch alkalische Ausschüttelung befreite Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure angesäuert und nochmals mit Aether ausgeschüttelt. Da sich in diesem Aetherextrakt alle sauren Bestandteile des untersuchten Oeles befanden, wurde er zur Entfernung dieser mit Natriumkarbonatlösung versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Wenn das gesuchte Cumarin keine phenolische Hydroxylgruppe trägt, so mußte es sich im soda-alkalischen Aetherextrakt befinden; dieser zeigte aber beim Versetzen mit methylalkoholischer Kalilauge nicht die geringste Gelbfärbung. Deshalb wurde die soda-alkalische Lösung weiter

aufgearbeitet. Die karbonat-alkalische, wässrige Lösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Aetherauszug wurde mit Kaliumkarbonat-Lösung geschüttelt, um restliche saure Bestandteile zu entfernen. Nach dem Vertreiben des Aethers zeigte der Rückstand eine positive Cumarin-Reaktion.

Da das Cumarin durch zahlreiche andere Körper verunreinigt zu sein schien, wurde versucht, es durch Destillation im Hochvakuum von seinen Verunreinigungen zu trennen, da Kristallisationsversuche ergebnislos verliefen. Bei der Hochvakuumdestillation wurden bei 0,1 mm zwischen 110° und 120°, 120° und 130° und zwischen 130° und 150° drei Fraktionen aufgefangen, die getrennt auf Cumarine aufgearbeitet wurden. Die Fraktion von 110°—120° zeigte positive Cumarin-Reaktion, sie wurde in Aether gelöst und der Aether langsam verdunstet. Dabei schieden sich Kristalle ab, die durch Absaugen von einem Oele getrennt wurden.

Nach Umlösen zeigten die Kristalle den konstanten Schmelzpunkt 54° und ergaben Analysenwerte, die auf die chemische Formel $C_{14}H_{28}O_2$ hindeuteten. Es wurde festgestellt, daß diese Substanz mit Myristinsäure in ihren Eigenschaften und im Mischschmelzpunkt identisch ist. Zur weiteren Identifizierung wurde noch das Kondensationsprodukt mit Brenzkatechin n-tridecyl-(3,4-dioxy-phenyl)keton hergestellt und mit einem von Myristinsäure dargestellten Präparat gleicher Zusammensetzung verglichen.

Das gesuchte Cumarin war in dem Oel, aus dem die Myristinsäure auskristallisierte, vorhanden. Es gelang nicht, aus dem Oel das Cumarin kristallin zu erhalten. Da es, wie bei Aufarbeitung ergab, phenolischer Natur ist, so wurde das Oel in ätherischer Lösung mit Diazomethan versetzt, um es zu methylieren, da die Methyläther besser kristallisieren und leichter zu reinigen sind. Nach Abdunsten des Aethers und des überschüssigen Diazomethans kristallisierte aus der konzentrierten ätherischen Lösung ein Körper, der nach nochmaligem Umlösen aus Essigester und Alkohol den Schmelzpunkt 107° unter Aufbrausen zeigte. Der Körper stellt blättchenförmige Kristalle dar, ist schwach gelb gefärbt, zeigt starke Cumarin-Reaktion, hat einen starken Geruch

und ist sehr leicht flüchtig. Die kleine Menge des erhaltenen Cumarins ließ keine nähere Charakterisierung des Körpers zu.

Die Hochvakuumdestillation schien wegen der starken Flüchtigkeit des Cumarins sehr verlustreich zu sein, deshalb wurde versucht, diese auszuschalten. Ein kleiner Teil des Rückstandes, der nicht der Destillation unterworfen worden war, wurde zur Reinigung nochmals mit methylalkoholischer Kalilauge versetzt, ausgeäthert, der Rückstand angesäuert und kaliumkarbonatalkalisch ausgeäthert. So wurden zwar nochmals Beimengungen entfernt, aber auch dieser Weg führte nicht zu dem gewünschten Resultat. Die das Cumarin enthaltende Aetherlösung fiel durch den starken Geruch nach Vanillin auf. Daher wurde dieses auf folgendem Wege zu isolieren versucht und auch erhalten.

Die ätherische Lösung wurde mit Natriumbisulfit-Lösung geschüttelt, und so das Vanillin in diese übergeführt. Nach Zersetzen der Bisulfitlösung mit Schwefelsäure ging das Vanillin durch Ausschütteln in den Aether, aus diesem wurde es durch Abdunsten erhalten. Die Identität mit Vanillin wurde durch Vergleich der reinen Substanz und seines Dinitrophenylhydrazons bewiesen.

Ob das Vanillin in der Rinde ursprünglich vorkommt oder durch Spaltreaktionen bei der Aufarbeitung entstanden ist, läßt sich nicht entscheiden.

Zusammenfassung.

Neben dem Xanthoxylin S konnten aus der Rinde von Xanthoxylum Carolinianum noch andere Inhaltstoffe isoliert werden. Es wurde das schon von H. Dieterle und K. Haubold erhaltene Sterin $C_{27}H_{46}O$ gefunden, das diese Autoren als identisch mit dem von A. Windaus aus Rübol isolierten Phytosterin fanden.

Weiterhin wurden noch Myristinsäure und Vanillin isoliert, die durch Mischschmelzpunkt der reinen Substanzen und durch Mischschmelzpunkt dargestellter Derivate als solche identifiziert

wurden. Die Rinde enthält außerdem noch ein phenolisches, sehr flüchtiges Cumarinderivat, dessen Methyläther schwach gelb gefärbte, blättchenförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 107° darstellt.

Experimenteller Teil.

Aufarbeitung des Benzolextraktes.

Der Benzolextrakt wird durch Einengen im Vakuum eingedickt und der zurückbleibende zähe Brei, in dem sich Kristalle abgeschieden haben, abgesaugt. Das Filtrat wird nochmals im Vakuum eingeengt, und so durch Absaugen eine zweite Kristallausbeute erhalten.

Das Filtrat wird mit 100 ccm 20%iger methylalkoholischer Kalilauge versetzt und 5 Tage stehen gelassen. Es tritt eine intensive dunkle Färbung ein. Die Lösung wird in 1500 ccm Wasser gegossen und die alkalische Lösung 8mal mit je 500 ccm Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleiben weiße Kristalle in einer hellgelben öligen Flüssigkeit zurück, Rückstand B.

Die wässerige Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und 6mal mit je 500 ccm Aether ausgeschüttelt. Der nach Verdunsten des Aethers zurückbleibende dunkelbraune Rückstand wird mit 250 ccm 2/n Natriumkarbonatlösung in kleinen Portionen, da starkes Aufbrausen erfolgt, versetzt. Die Natriumkarbonat-alkalische Lösung wird 6mal mit je 500 ccm Aether ausgeäthert; nach dem Abdestillieren des Aethers hinterbleibt ein dunkelbrauner Rückstand C.

Die Natriumkarbonat-alkalische Lösung wird wieder mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und 3mal mit je 1000 ccm Aether geschüttelt. Die Aetherlösung wird auf etwa 1000 ccm eingeengt und dreimal mit je 500 ccm gesättigter Kaliumkarbonat-

Lösung gewaschen. Nach Verdunsten des Aethers bleibt wenig eines dunklen Oeles zurück, Rückstand D.

Xanthoxylin S.

Die aus dem Benzolextrakt abgesaugten Kristalle werden aus absolutem Alkohol, Ligroin und nochmals aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Nach dieser Reinigung zeigen sie den Schmelzpunkt 121°. Ausbeute 5,08 g.

Zur Elementaranalyse wird die Substanz drei Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Analysen-Ergebnisse:

5,447 mg Substanz: 13,530 mg CO_2 2,500 mg H_2O
5,007 „ „ : 12,440 mg CO_2 2,280 mg H_2O
4,640 „ „ : 11,560 mg CO_2 2,070 mg H_2O
4,999 „ „ : 12,435 mg CO_2 2,280 mg H_2O

$C_{20}H_{18}O_6$ Berechnet: C = 67,78% H = 5,122%
Gefunden: C = 67,75% H = 5,14 %
C = 67,75% H = 5,10 %
C = 67,95% H = 4,99 %
C = 67,83% H = 5,10 %

Spezifische Drehung: 30,385 mg Sbst.
$t = 23^0$ $\alpha = -0{,}74^0$
$[\alpha]_D^{23} = -122^0$.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs.

7,591 mg Xanthoxylin S vom F. P. 121° wurden der Bestimmung nach Zerewitinoff-Tschugaeff unterworfen:

p = 757 mm Hg t = 27 v_o = 0,06 ccm CH_4
berechnet für eine Hydroxylgruppe 4,8026%
gefunden 0,6039%

Reaktion mit Dinitrophenylhydrazin.

0,05 g Xanthoxylin S werden in wenig Methylalkohol gelöst und mit einer 1%igen methylalkoholischen Lösung von 2,4-dinitrophenylhydrazin, die einige Tropfen Salzsäure enthält, versetzt. Die klare Lösung wird 48 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sie-

den erhitzt. Nach Einengen der Lösung scheidet sich unverändertes Xanthoxylin ab.

Dioxymethylengruppenbestimmung nach Clowes und Tollens.

0,1524 g Xanthoxylin S werden mit 5 ccm Wasser und 30 g Phloroglucin-Schwefelsäure drei Stunden lang auf dem Wasserbad auf 80—90° erwärmt. Die Phloroglucin-Schwefelsäure ist eine Lösung von 3 g Phloroglucin in einer Mischung von 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 50 ccm Wasser. Nach zwölfstündigem Stehen wurde die abgeschiedene rotbraune Fällung durch einen Filtertiegel abgesaugt, mit Wasser gewaschen, bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und zur Wägung gebracht.

Analysen-Ergebnisse:

0,1524 g Substanz: 0,2786 g Phlorogl. — 0,028284 CH_2

0,1552 g Substanz: 0,2892 g Phlorogl. — 0,02936 CH_2

für drei Dioxymethylengruppen

$C_{20}H_{18}O_6$ Berechnet: 0,018095

Gefunden: 0,028822.

Prüfung der Dioxymethylengruppen-Bestimmung.

Das Filtrat wird auf Wasser gegossen und im Extraktionsapparat mit Aether extrahiert; nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt ein dunkelgelber Rückstand, der bei 0,02 mm und 180—190° destilliert. Das Produkt ergibt sowohl qualitative phenolische Reaktionen als auch qualitative Dioxymethylenreaktionen.

Der Niederschlag wird mit wässriger Natronlauge und Aether geschüttelt, nach Verdunsten des Aethers blieb unverändertes Xanthoxylin zurück. Die Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert, das hierbei ausgefallene Phloroglucid wird vom Aether nicht aufgenommen; nach dem Abdestillieren des Aethers blieb ein öliges Produkt zurück, das Phenolreaktion ergab. Eine weitere Aufarbeitung der einzelnen Körper konnte wegen der geringen Mengen nicht erfolgen.

Versuch zur Anlagerung von Phthalmonopersäure[25]).

0,0327 g Xanthoxylin S werden in Aether gelöst, mit einem Ueberschuß von Phthalmonopersäure in Aetherlösung versetzt und 48 Stunden bei einer Temperatur von 0° stehen gelassen. Unter den gleichen Bedingungen werden zwei Blindversuche mit derselben Menge Phthalmonopersäure angesetzt. Nach der angegebenen Zeit wird die verbrauchte Menge Phthalmonopersäure nach Zusatz von angesäuerter Jodkalilösung und halbstündigem Stehen durch Titration des ausgeschiedenen Jodes mit n/10 Natriumthiosulfatlösung bestimmt. Versuch und Kontrollversuche verbrauchten dieselbe Menge Natriumthiosulfat.

Versuche zur Hydrierung des Xanthoxylin S.

Xanthoxylin S wird in den verschiedensten Lösungsmitteln mit verschiedenen Katalysatoren hydriert.

Lösungsmittel:	Katalysator:	Zeit:	Wasserstoffaufnahme:
Aether	Palladium-Tierkohle	5 Std.	keine
Isoamylalkohol	„	„	„
Essigester	„	„	„
Aethylalkohol	„	„	„
Eisessig	Platinoxyd	„	„
Essigester	„	„	„
Aethylalkohol	„	„	„

Verseifung der Dioxymethylengruppen mit alkoholischer Kalilauge.

0,8 g Xanthoxylin S, 1,5 g Kaliumhydroxyd und 5 ccm Methylalkohol werden im evakuierten Einschlußrohr zwei Stunden auf 160—170° erhitzt; nach dem Abkühlen wird der Bombeninhalt auf 100 ccm Wasser gegossen und alkalisch ausgeäthert. Nachdem mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert ist, wird noch-

[25]) H. Böhme, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., 70, 369.

mals ausgeäthert und die Aetherlösung in ätherische Diazomethan-Lösung unter Zugabe eines Tropfens Methylalkohol gegossen und zwei Tage stehen gelassen. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb wenig eines gelben Oeles zurück, das bei 0,01 mm und 250° destillierte, jedoch nicht kristallin zu erhalten war. Die alkalische Ausätherung ergab 0,74 g unverändertes Xanthoxylin S. Eine nochmalige Verseifung im Einschlußrohr bei derselben Temperatur, aber 12 Stunden Dauer, führte zur vollkommenen Verbrennung der Substanz.

Verseifung der Dioxymethylengruppen mit Aluminiumchlorid.

0,1098 g Xanthoxylin S werden in 8—10 ccm Aethylenchlorid gelöst, zu dieser Lösung werden 0,1654 g Aluminiumchlorid (zwei Mol pro Dioxymethylengruppe) und 0,05707 g Toluol (ein Mol pro Dioxymethylengruppe) hinzugefügt und diese Mischung drei Stunden bei 40—50° gerührt. Nach zwölfstündigem Stehen wird, wie üblich, mit Eis und Salzsäure zerlegt und abgesaugt. Der Rückstand ließ sich nicht kristallin erhalten, er wird in Aether gelöst und ätherische Diazomethanlösung, der einige Tropfen Methylalkohol zugesetzt sind, gegossen. Nach zwei Tagen wird der Aether abdestilliert, auch das methylierte Produkt kristallisiert nicht.

Oxydation des Xanthoxylin S mit Chromsäure.

0,5273 g Xanthoxylin S werden in 20 ccm Eisessig gelöst und die berechnete Menge Chromsäure 0,7643 plus einem kleinen Ueberschuß = 0,85 g, in 10 ccm Eisessig gelöst, unter Kühlung im Verlauf einer halben Stunde in kleinen Portionen unter Umschwenken zugegeben. Es bildet sich ein brauner Niederschlag, der sich nach einiger Zeit wieder löst. Die Lösung wird zwei Tage stehen gelassen, noch eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und einige Tropfen Methylalkohol zugegeben zur Zerstörung der überschüssigen Chromsäure. Dann wird in 200 ccm Wasser gegossen und die Lösung im Vakuum auf etwa 100 ccm eingeengt. Nach Zusatz von Ammoniak wird erwärmt und von dem abgeschiedenen Chromhydroxyd abfiltriert. Das Filtrat wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und im Extraktions-

apparat mit Aether behandelt. Der Aetherrückstand wird bei 0,05 mm und 110—120° sublimiert, nach Umlösen aus absolutem Alkohol resultierten weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 228°. Der Mischschmelzpunkt mit der bei den Vorversuchen aus Jsosafrol dargestellten Piperonylsäure ergab keine Depression.

Ausbeute	0,0604 g Piperonylsäure
theoretische Ausbeute für 2 Mol	0,48732 g „

Nitrierung des Xanthoxylin S.

0,1998 g Xanthoxylin S werden unter Erwärmen in 1,25 ccm Eisessig gelöst, nach dem Abkühlen wird unter Umschwenken in kleinen Portionen eine Mischung von 0,5 ccm konzentrierter Salpetersäure und 0,75 ccm Eisessig zugegeben. Nachdem diese Mischung vollständig zugesetzt ist, wird etwa eine halbe Stunde auf dem Wasserbade auf 40° erwärmt. Nach wenigen Minuten beginnt das Ausfallen des gelben Nitrokörpers. Nach 12 Stunden wird abgesaugt und das Dinitroprodukt aus Eisessig umkristallisiert. Die Eisessig-Salpetersäure-Mutterlauge wird auf 50 ccm Wasser gegossen und das ausgefallene Produkt in Aether aufgenommen, die Aetherlösung wird mit Natriumbisulfit-Lösung gewaschen, der Aether verdunstet und der Rückstand, 4-Nitro-1, 2-dioxymethylenbenzol, aus Methanol umgelöst.

0,1998 g Xanthoxylin S 0,1704 g Dinitro-Xanthoxylin S Fp. 221° 68%.

Der Rest des Xanthoxylin S wird durch die Salpetersäure aufgespalten.

0,06393 g Xanthoxylin S 0,2612 g 4-Nitro-1, 2-dioxymethylenbenzol Fp. 147° 54%.

Hydrierung in Eisessig mit Palladium-Tierkohle.

Etwa 0,025—0,03 g Xanthoxylin S werden in Eisessig in Gegenwart von Palladium-Tierkohle als Katalysator in der Mikrohydrierungs-Apparatur nach Slotta hydriert. Es fand eine Wasserstoff-Aufnahme statt, entsprechend vier Atomen Wasserstoff.

Versuch I:

0,0291 g Xanthoxylin S werden drei Stunden bei einer Temperatur von 17,5° und einem Druck von 738 mm Hg geschüttelt; es werden 3,72 ccm Wasserstoff aufgenommen.

Versuch II:

0,0230 g Xanthoxylin S werden drei Stunden bei einer Temperatur von 20,4° und einem Druck von 739,5 mm Hg geschüttelt; es werden 3,375 ccm Wasserstoff aufgenommen.

Auf Normalbedingungen umgerechnet ergibt dies eine Wasserstoffaufnahme

bei Versuch I	1,1916 Mol
bei Versuch II	2,1816 Mol
im Mittel	2,0466 Mol

Der hydrierte Körper war nicht kristallin zu erhalten.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs des hydrierten Körpers.

5,898 mg des hydrierten Produktes werden der Bestimmung nach Zerewitinoff-Tschugaeff unterworfen:

$p = 755$ mm Hg $T = 28°$ $v_0 = 0{,}71$ ccm CH_4

für zwei Hydroxylgruppen bei

$C_{20}H_{22}O_6$	Berechnet:	9,608%
	Gefunden:	9,197%

Benzoylierung des hydrierten Produktes.

1 g Xanthoxylin S werden in Eisessig gelöst und in Gegenwart von Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Die Eisessig-Lösung wird von der Palladium-Tierkohle abfiltriert, der Eisessig im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch mehrmaliges Umlösen aus Aceton, Chloroform und Aether gereinigt. Das so erhaltene Produkt wird in ca. 10 ccm Toluol und zwei ccm Pyridin gelöst; unter Kühlung werden in kleinen Portionen 1 ccm Benzoylchlorid zugegeben, zwei Stunden stehen gelassen und dann noch eine Viertelstunde auf dem Wasserbade erwärmt. Das Gemisch wird auf etwa 200 ccm Wasser gegossen und mit Aether geschüttelt, der Aether wird mit Natriumkarbonat-Lösung ge-

waschen und verdunstet. Der Rückstand, ein helles Oel, kristallisiert nicht.

0,3892 g des benzoylierten Körpers werden, wie das Diacetylprodukt mit 20 ccm n/2 weingeistiger Kalilauge verseift. Es werden 2,92 ccm gebunden.

Für ein Dibenzoylprodukt

$C_{34}H_{30}O_8$ Berechnet: 0,077133 g KOH
Gefunden: 0,080636 g KOH

Acetylierung des hydrierten Produktes.

0,5 g Tetrahydro-Xanthoxylin S werden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit einem Gramm entwässerten Natriumacetats drei Stunden zum Sieden erhitzt; es wird in etwa 150 ccm Wasser gegossen und noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung unter Kühlung bis zur alkalischen Reaktion mit Natriumkarbonatlösung versetzt und im Extraktionsapparat mit Aether behandelt. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt ein helles Oel zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

0,42 g des acetylierten Körpers werden mit 20 ccm $^1/_2$ Normal weingeistiger Kalilauge zwei Stunden auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt und dann heiß der Ueberschuß an Kalilauge mit n/2 Salzsäure zurücktitriert; gleichzeitig wird ein Blindversuch mit 20 ccm n/2 weingeistiger Kalilauge unter denselben Bedingungen angesetzt, um den Wirkungswert der Lösung festzustellen. Der Faktor bei der heißen Titration wird mit 0,98432 festgestellt. Bei der Verseifung werden 3,85 ccm der weingeistigen Kalilauge gebunden.

Für Diacetylprodukt $C_{24}H_{26}O_8$ Berechnet: 0,10658 g KOH
Gefunden: 0,10632 g KOH

Veresterung mit m-Nitrobenzoesäure.

0,5 g Xanthoxylin S werden in Eisessig gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird die Eisessig-Lösung bis zur alkalischen Reaktion mit Natronlauge versetzt und im Extraktionsapparat ausgeäthert.

0,285 g des Tetrahydro-Xanthoxylin S werden in 5 ccm Ligroin und einem ccm Xylol, dem einige Tropfen Pyridin zugesetzt sind, gelöst; diese Mischung wird mit einer Lösung von 0,6 g m-Nitrobenzoylchlorid in 10 ccm Ligroin versetzt. Es tritt lebhafte Salzsäure-Entwicklung ein. Nach drei Tagen wird Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt und im Extraktionsapparat mit Aether behandelt. Der Ester kristallisiert nicht.

Hydrierung des Dinitro-Xanthoxylin S.

0,2068 g Dinitro-Xanthoxylin S werden in Eisessig gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle hydriert. Es werden 85 ccm Wasserstoff aufgenommen, berechnet sind für zwei Nitrogruppen und die Aufspaltung 83 ccm. Die Lösung wird von der Palladium-Tierkohle abfiltriert, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und im Extraktionsapparat ausgeäthert. Nach Vertreiben des Aethers wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert; er zeigt den Schmelzpunkt 129—132°.

Dioxymethylengruppenbestimmung nach Clowes und Tollens.

Mit 0,1488 g dieses Diaminoalkoholes werden die Dioxymethylengruppenbestimmung nach Clowes und Tollens (l. c.) vorgenommen, wie oben beschrieben.

Analysen-Ergebnisse:

0,1488 g Substanz 0,1104 g Phlorogluc. — 0,011208 CH_2

für zwei Dioxymethylengruppen

$C_{20}H_{24}O_6N_2$ Berechnet: 0,010744 CH_2.

l-Asarinin aus chinesischem Asarum.

Der Mischschmelzpunkt mit l-Asarinin aus chinesischem Asarum und Xanthoxylin S aus Xanthoxylum Carolinianum ergibt keine Depression, auch nicht das von beiden dargestellte Dinitro-Derivat.

Amino-Xanthoxylin S.

0,9 g Xanthoxylin S werden nach obiger Vorschrift nitriert und aus Eisessig umkristallisiert. 0,7 g des Dinitro-Asarinins

werden in Eisessig gelöst und mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Zu dieser Lösung wird in kleinen Portionen Zinn-Folie unter Kühlung und stetem Umschütteln zugegeben, bis eine Probe des Reaktionsgemisches auf Zugabe von Wasser klar bleibt. Dann wird noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, die noch warme Lösung mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt.

Die alkalische Lösung wird im Extraktionsapparat erschöpfend mit Aether behandelt. Die ätherische Aminlösung wird eingeengt, mit Salzsäure-Aether versetzt und das ausgefallene Amin abgesaugt.
Ausbeute 0,467 g.

Dioxy-Xanthoxylin S.

Das Diamino-Xanthoxylin S-hydrochlorid wird in etwa 10 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 3 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Zu diesem Gemisch läßt man unter Eiskühlung bei dauerndem Rühren Kaliumnitrit-Lösung zutropfen, bis Kaliumjodidstärke-Papier durch überschüssige Salpetersäure gebläut wird.

Die Diazoniumsalzlösung wird auf ein schwach siedendes Wasserbad gesetzt und erwärmt, bis die Gasentwicklung aufhört, noch 24 Stunden stehen gelassen und mit Aether extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt das Dioxy-Xanthoxylin S als rötliche Kristallblättchen zurück.

Oxydation des Dioxy-Xanthoxylin S mit Wasserstoffsuperoxyd.

Das Dioxy-Xanthoxylin S wird ohne weitere Reinigung der Oxydation unterworfen. Die Substanz wird in Natronlauge gelöst und unter steter Kühlung mit 30%igem Wasserstoffsuperoxyd versetzt; die anfangs rötliche Lösung wird nach vollständiger Zugabe des Wasserstoffsuperoxyds fast farblos. Die Mischung wird 24 Stunden stehen gelassen und dann noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure wird das Reaktionsgemisch im Extraktions-Apparat mit Aether behandelt. Der Aether wird abdestilliert, es hinterbleiben kleine Kristallnädelchen, die nach Umlösen aus Dioxan, Essig-

ester, Methanol, Aceton und Wasser den konstanten Schmelzpunkt 187° zeigen. Die Kristalle lösen sich in Natriumkarbonatlösung unter Aufbrausen und werden durch Salzsäure wieder ausgefällt.
Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:
0,497 mg Substanz in 5,376 mg Kampfer $\triangle = 20^0$
$C_8H_{10}O_6$ Berechnet: M = 202,08
Gefunden: M = 180,2

Rückstand B.

Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Absaugen von dem Oele getrennt und aus Alkohol, Ligroin, Alkohol und Aceton umgelöst. Nach diesem Umkristallisieren zeigen sie den konstanten Schmelzpunkt 141°. Zur Elementaranalyse wird die Substanz drei Stunden bei 70—80° im Hochvakuum getrocknet.
Analysen-Ergebnisse:
4,717 mg Substanz: 14,460 mg CO_2 5,080 mg H_2O
4,470 mg Substanz: 13,720 mg CO_2 4,840 mg H_2O
$C_{27}H_{46}O$ Berechnet: C = 83,94% H = 12,01%
Gefunden: C = 83,65% H = 12,05%
C = 83,75% H = 12,12%.
Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:
0,232 mg Substanz in 3,096 mg Kampfer $\triangle = 7^0$
0,200 mg Substanz in 3,640 mg Kampfer $\triangle = 5{,}1^0$
$C_{27}H_{46}O$ Berechnet: M = 386,37
Gefunden: M = 428
M = 430.

Rückstand D.

Eine kleine Menge des Rückstandes wird bei 0,02 mm Druck destilliert; es werden drei Fraktionen aufgefangen:

I. 120—130°
II. 130—140°
III. 140—150°.

Die Fraktion von 120—130° gibt eine positive Cumarinreaktion und erstarrt teilweise kristallin.

Der größte Teil des Rückstandes wird so in kleinen Portionen aufgearbeitet und die vereinigten Fraktionen vier Wochen in den Eisschrank gestellt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt

und aus Aceton und Essigester umgelöst. Der Schmelzpunkt von 54° und das Analysen-Ergebnis deuteten auf Myristinsäure hin. Der Körper zeigte im Mischungsschmelzpunkt mit Myristinsäure keine Depression.

Analysen-Ergebnisse:

4,980 mg Substanz: 13,580 mg CO_2 5,460 mg H_2O

$C_{14}H_{28}O_2$ Berechnet: C = 73,61% H = 12,37%

Gefunden: C = 74,37% H = 12,27%

Molekulargewichtsbestimmungen:

0,246 mg Substanz in 2,879 mg Kampfer $\triangle$ = 13,6°

0,210 mg Substanz in 3,964 mg Kampfer $\triangle$ = 7,5°

$C_{14}H_{28}O_2$ Berechnet: M = 228,22

Gefunden: M = 251

M = 283

Darstellung des n-Tridecyl-(3,4-dioxy-phenyl)ketons[26]).

0,1 g Brenzkatechin werden mit gleichen Teilen Myristinsäure und 0,25 g Zinnchlorid versetzt und zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Es tritt eine allmählich intensiver werdende Rotfärbung auf; und in der Wärme löst sich das Brenzkatechin und die Myristinsäure in dem Zinnchlorid. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit verdünnter Salzsäure versetzt, der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, zuerst mit viel Wasser und nach dem Trocknen mit Petroläther gewaschen. Umlösen aus Xylol liefert den reinen Körper

$$(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO(CH_2)_{12}CH_3$$

vom Schmelzpunkt 103° in Form von rötlich-gelben Blättchen. Der Mischschmelzpunkt mit demselben Derivat aus Myristinsäure (Schering) ergibt keine Depression.

Methylierung des abgesaugten Oeles.

Die ölige Flüssigkeit wird in Aether gelöst und nach Zugabe von zwei Tropfen Methylalkohol mit 10 ccm ätherischer Diazo-

---

[26]) R. Majiura u. J. Nakamura, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 48, 1601.

methanlösung aus Nitrosomethylharnstoff versetzt. Nach dreitägigem Stehen bei 0° wird von den ausgeschiedenen Flocken abfiltriert und durch langsames Abdunsten des überschüssigen Diazomethans und Aethers aus der konzentrierten ätherischen Lösung ein Körper erhalten, der nach Umlösen aus Alkohol und Essigester den konstanten Schmelzpunkt 107° unter Aufbrausen zeigt.

Vanillin.

Ein kleiner Teil des Rückstandes D wird zur Reinigung nochmals mit 10 ccm 20%iger methylalkoholischer Kalilauge versetzt, drei Tage stehen gelassen und in 150 ccm Wasser gegossen. Nach dem Ausäthern im Extraktionsapparat wird die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und dann mit gesättigter Kaliumbikarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die bicarbonatalkalische Flüssigkeit wird im Extraktionsapparat erschöpfend mit Aether behandelt.

Nach dem Einengen des Aethers wird mit Natriumbisulfitlösung ausgeschüttelt, die Bisulfitlösung durch Schwefelsäure zerlegt und ausgeäthert. Der Aether wird verdunstet und der Rückstand aus Alkohol und Wasser umgelöst. Es resultieren farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 81°; der Schmelzpunkt und der starke Geruch deuteten auf Vanillin hin; im Mischschmelzpunkt mit Vanillin zeigt der Körper keine Depression.

Vanillin-Dinitrophenylhydrazon.

0,03 g des Körpers werden in wenig Methylalkohol gelöst und mit einer 1%igen methylalkoholischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, die einige Tropfen Salzsäure enthält, versetzt. Es fällt sofort ein roter Niederschlag aus, die Mischung wird noch eine Stunde lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wird der hellrote Niederschlag abgesaugt und aus Alkohol und Dioxan umgelöst. Man erhält so die Verbindung in Form kleiner dunkelroter Nadeln, die den Schmelzpunkt 265° zeigen. Der Mischschmelzpunkt mit dem gleichen Derivat aus Vanillin zeigt keine Depression.

LEBENSLAUF.

Am 28. Dezember 1909 wurde ich, Karl Schwengler, als Sohn des Schneidermeisters Johann Schwengler in Wiesbaden geboren. Ich besuchte die Mittelschule, das Staatliche Realgymnasium zu Wiesbaden und das Städtische Reform-Realgymnasium zu Wiesbaden-Biebrich, das ich im Jahre 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Seit dem 1. April 1930 bin ich im Apothekerberuf tätig. Im März 1932 legte ich das pharmazeutische Vorexamen in Wiesbaden ab und war zwei Jahre anschließend als Assistent tätig. 1934 bezog ich die Universität Frankfurt/Main und legte dort 1936 mein Staatsexamen ab. Am 1. September 1936 wurde ich Hilfsassistent am Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität und bin seit September 1937 daselbst als außerplanmäßiger Assistent tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:
Bethe, Cordes, Dieterle, Külz, Küster, Laibach, Laubender, Lautenschläger, Leonhardt, Meißner, Niemann, Overbeck, Schreiber, Schumacher.